

AN 1990-377343 [51] WPIDS

DNC C1990-164347

TI Asymmetric redn. of ketone(s) in aq. soln. - using baker's yeast under aerobic conditions, with ethanol as energy source.

DC D16 E19

IN FUJIMORI, Y; KOMETANI, T

PA (DAIT) DAITO CORP; (DAIT) DAITO KOEKI KK

CYC 4

PI EP 400239 A 19901205 (199051)*

R: CH DE LI

JP 02312593 A 19901227 (199107) <—

ADT EP 400239 A EP 1989-307608 19890727; JP 02312593 A JP 1989-133950 19890526

PRAI JP 1989-133950 19890526

AN 1990-377343 [51] WPIDS

AB EP 400239 A UPAB: 19940921

The asymmetric redn. of ketones (I) is effected with baker's yeast (II) in aq. soln. under aerobic conditions using EtOH as energy source.

Pref. method is effected with (I) concn. not more than 50 esp. not more than 30 g/l; EtOH concn. 0.1-10 esp. 0.5-5 vol.%; and ratio EtOH: (I) = 1:1-10. The aq. soln. contg. (I) is pref. agitated while O₂ or an O₂-contg. gas is blown through. Opt. both (I) and the EtOH are added in portions at predetermined time intervals so that the final (I) concn. is 15-30 g/l.

USE/ADVANTAGE - Evolution of CO₂ and the formation of by-prods. are suppressed, while yields of prod. and optical purity are at least as good as those from conventional methods. The process is suitable for use on a large scale. A typical prod. is (S)-(+)-ethyl 3-hydroxybutanoate. @ (Opp Dwg.No.0/3)

0/3

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 平2-312593

④Int.Cl.⁶ 認別記号 厅内整理番号 ④公開 平成2年(1990)12月27日
C 12 P 7/82 6742-4B
7/26 6742-4B
11/00 6742-4B
//(C 12 P 7/82
C 12 R 1:865)
(C 12 P 7/26
C 12 R 1:865)
(C 12 P 11/00
C 12 R 1:865)

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 7 頁)

④発明の名称 パン酵母によるケトン類の不斉還元反応方法

②特 窟 平1-133950

②出 票 平1(1989)5月26日

特許法第30条第1項適用 昭和63年12月1日、第9回有機合成化学協会関東支部新潟シンポジウム実行委員会発行の「第9回有機合成化学協会関東支部新潟シンポジウム講演要旨集」に発表

②発明者 米谷 正 宮山県射水郡大門町大門4

◎光明者 薮 森 幸 雄 宮山県宮山市八日町326番地 大東交易株式会社研究所内

②出題人 大東交易株式会社 宮山県宮山市八日町328番地

明文書

1. 我國の名酒

ゲン酸母江キモケトシ類の不斉誘導反応方法

2 特許請求の範囲

- i) パン酵母によるケトン類の不完全反応において、過剰のエネルギー源としてエチルアルコールを用い、好気性条件下でケトン類を基質として含む水溶液中で反応させることを特徴とするパン酵母によるケトン類の不完全反応方法。
 - ii) 前記基質が、水溶液中に 5.0 % 以下の場合となるように添加されることを特徴とする請求項 i) 記載のパン酵母によるケトン類の不完全反応方法。
 - iii) 前記基質が、水溶液中に 3.0 % 以下の場合となるように添加されることを特徴とする請求項 ii) 記載のパン酵母によるケトン類の不完全反応方法。
 - iv) 前記エチルアルコールが、水溶液中に 0.1 ~ 1.0 % 容量% となるように添加されることを特徴とする請求項 ii) 記載のパン酵母によるケトン類の不完全反応方法。
 - v) 前記エチルアルコールが、水溶液中 0.5 ~ 5.0 %

量%となるように添加されることを特徴とする新規
項(4)記載のパン酵母によるケトン類の不斉還元反応
方法

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、パン酵母によるケトン類の不斉還元反応の工業的に有利な方法に関する。

〔従来の技術〕

パン酵母による不斃還元反応は、1980年頃から有機合成に利用されるようになり、約100種類の基質の例がある。特に、パン酵母によるケトン類の不斃還元反応はキラルシントンの簡便な製法として汎用されており、そのような不斃還元反応の例としては、アセト酢酸エチルを還元し、(S)-(+)-エチル-3-ハイドロキシブタノエートを得る反応が知られている。(Org. Synthesis, 63, 1 (1984)) この反応は、通常5-10%率(グルコース、スクロースなど)水溶液中で実施されている。

(発明が解決しようとする問題点)

特開平 2-312593(2)

上記のように従来の方法においては、還元反応のエネルギー源として熱を用いている。そのため熱代謝の過程で大量の炭酸ガスおよび多様な副生を有する副生成物を生成する問題がある。また、大量の炭酸ガスの発生によって泡が発生し、この泡を除去するために界面活性剤等からなる消泡剤を添加する試みもなされている。しかしながら、消泡剤の添加によって不齊還元反応以外の反応が生じ、所要の生成物が効率的に得られない問題がある。したがって、従来のように還元反応のエネルギー源として熱を用いる方法は、大員合成・実用化の点で解決すべき課題を有していた。

本発明の目的は、炭酸ガスの発生及び副生成物の生成を抑えて大員合成・実用化が可能であり、しかも熱をエネルギー源とする従来の不齊還元反応と同等乃至それ以上の収率及び生成物の光学純度を得ることができるとするパン酵母によるケトン類の不齊還元反応方法を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明では、パン酵母によるとケトン類の不齊還

元反応においては、上記のような問題点があるためその解決方法を種々検討した結果、還元のエネルギー源としてエチルアルコールを用い好気性条件下に基質としてのケトン類を反応させることにより、従来法と殆ど同様に還元反応が進行するにもかかわらず、炭酸ガスおよび副生成物の生成を抑えられることを見い出し、本発明を完成したものである。

すなわち、本発明はパン酵母によるケトン類の不齊還元反応において、還元のエネルギー源としてエチルアルコールを用い好気性条件下にケトン類を反応させることを特徴とする還元反応方法である。

ここでパン酵母は、Saccharomyces cerevisiae (サカロマイセス セレビジエ目属) に属する酵母であり、基質によって選択性が異なる。

基質としては、酵母エネルギー源として用いたパン酵母菌が進行するカルボニル基を有する基質についても全て適用可能である。具体的には本発明の還元反応方法は、グルコース、スクロースに代えられる等の水溶性中でパン酵母によって不齊還元を受

- 3 -

- 4 -

ける反応 [有機合成化学協会誌 44巻, 6号, 519 (1985) および46巻, 8号, 726 (1988)] に多くの反応例がまとめられている) に対し特に限定することなく適用することができる。このような還元反応の代表例としては、前述のアセト酢酸エチルから (+)-エチル-3-ハイドロキシブタノエートを得る反応があげられる。さらにその他の例としては2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステルから (+)-[1R, 2S]-シス-2-ハイドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルエステルへの変換 [H. Ito, Chem. & Life 68, 1383, (1980)], 1-クロロ-3-フェニルスルフォニル-2-プロパンから (2R)-1-クロロ-3-フェニルスルfonyl-2-プロパンへの変換 [Synthesis 389 (1987)], 2-アセトキシ-1-フェニルエクノンから (S)-(+)-2-アセトキシ-1-フェニルエクノンから (S)-(+)-2-アセトキシ-1-フェニルエクノンへの変換 [J. Org. Chem. Vol. 53, 4405 (1988)]などの反応があげら

れる。

このようなケトン類の不齊還元反応において適用される基質は、反応系の水溶液中に 50 g/l 以下の濃度となるように添加され、また、望ましくは水溶液中に 30 g/l 以下濃度となるように添加される。特に基質が反応系の水溶液中に 15 g/l ～ 50 g/l の濃度となる場合は、反応速度が高くなり、例えば反応槽内で大員合成する場合に極めて有利となる。図みに既述の熱をエネルギー源とする不齊還元反応では、基質濃度が高くなれば、これに対応して糖の添加量も増大し、炭酸ガスの発生及び副生成物の生成も増大するため、大員合成実用化が困難となる。

不齊還元反応に使用されるエチルアルコールは、反応系の水溶液中に 0.1 ～ 10 容量%、望ましくは 0.5 ～ 5 容量% 添加される。エチルアルコールの添加量が 0.1 容量% よりも少ないと、エネルギー源が不足して不齊還元の反応速度が低下し、一方アルコールの添加量が 10 容量% よりも多くなると、酵母中の酵素が失活してしまって反応が極めて遅くなる。

- 5 -

-598-

- 6 -

BEST AVAILABLE COPY

特開平 2-312593(3)

る。

また、基質に対するエチルアルコールの添加割合は、1:1～1:10が好適である。

次に本発明の不齊還元反応においては、反応系を好気性条件下に保持することが必要であり、このためには、例えば大盤合成を前提とする反応槽では上記各成分を含む水溶液を攪拌すると同時に顕微、又は酸素を含むガス（例えば空気）を水浴槽中に注入する手段を採用することができる。

そして、上記のような好気性条件を維持した状態で、例えば基質濃度を水浴槽に対して15～30%／と高くする場合には基質濃度に応じて2～数回頻度に分け、基質をエチルアルコールと共に反応系の水浴槽中に所定時間の間隔をおいて添加し、最終濃度を15～30%／とすることが望ましい。

さらに不齊還元反応系の水浴槽中には反応槽のpHをコントロールするために必要に応じて緩衝剤等を添加することができる。緩衝剤の添加によって反応液のpHをコントロールでき、不齊収率等を改善できる利点が生じる。

- 7 -

進行し、エチルアルコールは反応時間の経過によって消費されており、生成物の単離收率は60～70%，旋光度は+38.5°以上、(ee>90%)であった。

次に第3図は不齊還元反応のエネルギー源としてのエチルアルコールと他のアルコールを対比したものである。第3図において○はエチルアルコール、△はメチルアルコール、□はノルマルプロピルアルコール、●はノルマルブチルアルコール、▲はステレンジリコール、■はグリセリンである。第3図から明らかかなようにエチルアルコールは他のアルコールに比べて反応時間の経過によって生成物の生成量が次第に大きくなっている。エチルアルコールが他のアルコールに比べて本発明の不齊還元反応に有利であることを示している。

〔実施例〕

以下、本発明を実験例によって更に詳細に説明する。

実施例 1

パン酵母（オリエンタル酵母社製生イースト）2.

- 9 -

—599—

特開平 2-312593(3)

第1図は、300ミリモルのグルコースと、70ミリモルのアセト酢酸エチルを含む基質とパン酵母を30℃で振盪させたときの状況を示したものである。

第1図において、○は生成物、●はエチルアルコールである。第1図から反応生成物（CH₃COOH, CH₃(OH)COOC₂H₅, H₂O）は反応時間の経過と共に増大し、逆にグルコースは反応時間の経過と共に減少し、エチルアルコールの生成量は急速に増加し、

グルコースが消耗しても生成物は増大している。

第1図の結果からグルコースの解糖系で生成したエチルアルコールが不齊還元反応に大きな役割を果しているものと推論した。

第2図は、200ミリモルのエチルアルコールと77ミリモルのアセト酢酸エチルを含む基質を30℃で振盪させたときの状況を示したものである。

第2図において、○は生成物、●はエチルアルコールである。

第2図から明らかかなように不齊還元反応は順調に

- 8 -

8gを蒸留水50mlに溶解しておき、その中にアセト酢酸エチル0.5gとエチルアルコール0.576mlの溶液を加え30℃で10時間振盪した。セライト2.8gを加え室温で1時間マグネットクスターで搅拌した後、吸引ろ過し、ろ液を食塩で飽和した。ついでエーテル25mlで3回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過。溶液を減圧下で留去、残留物を減圧蒸留して(S)-(+)-エチル3-ハイドロキシブタノキシレート0.985g(67%)を得た。

b.p.: 80～85°C (20mmHg)

IR: 3450cm⁻¹, 1730cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

1. 18 (3H, d, J=6Hz)

1. 24 (3H, t, J=7Hz)

2. 35 (2H, d, J=8Hz)

3. 58 (1H, s)

4. 10 (2H, o, J=7Hz)

4. 10 (1H, m)

(α)_D +41.63° (C=1.00, CHCl₃)

- 10 -

BEST AVAILABLE COPY

実施例 2

アセト酢酸エチルの代わりにエチル2-オキソシクロヘキサンカルボネート0.5gを用い、24時間振盪した以外は実施例1同様にしてエチル(+)-(IR, 2S)-2-ハイドロキシクロヘキサンカルボキシレート0.34g(68%)を得た。

b.p.: 100~110°C (5mmHg)

IR: 3450cm⁻¹, 1730cm⁻¹

NMR: (CDCl₃)

1.28 (3H, t, J=7Hz)
1.20~2.00 (8H, m)
2.40~2.60 (1H, m)
3.10 (1H, br)
4.05~4.20 (1H, m)
4.18 (2H, q, J=8Hz)

(α)_D+25.87° (C=1.23, CHCl₃)

実施例 3

アセト酢酸エチルの代わりにエチル2-オキソシ

-ハイドロキシ-1-フェニル-1-プロパン0.

3.8g(76%)を得た。

b.p.: 130~140°C (20mmHg)

IR: 3400cm⁻¹, 1710cm⁻¹

NMR: (CDCl₃)

1.04 (3H, d, J=6.5Hz)
3.80~4.10 (1H, m)
4.62 (1H, d, J=4Hz)
7.31 (5H, s)

(α)_D-39.40° (C=1.01, CHCl₃)

実施例 4

アセト酢酸エチルの代わりに1-クロロ-3-フェニルスルホニル-2-プロパン0.5gを用い、24時間振盪した以外は実施例1同様にして(2R)-(+)-1-クロロ-3-フェニルスルホニル-2-プロパン0.575g(75%)を得た。

m.p.: 87~88°C

IR: 3500cm⁻¹

特開平2-312593(4)

クロベンクンカルボキシレート0.6gを用い、12時間振盪した以外は実施例1と同様にしてエチル(+)-(IR, 2S)-2-ハイドロキシシクロヘキサンカルボキシレート0.35g(70%)を得た。

b.p.: 100~110°C (5mmHg)

IR: 3450cm⁻¹, 1730cm⁻¹

NMR: (CDCl₃)

1.20 (3H, t, J=7Hz)
1.40~2.05 (8H, m)
2.45~2.75 (1H, m)
2.60~3.00 (1H, br)
4.10 (2H, q, J=7Hz)
4.15~4.40 (1H, m)

(α)_D+14.99° (C=1.20, CHCl₃)

実施例 5

アセト酢酸エチルの代わりに1-フェニル-1-2-プロパンジオン0.5gを用い、12時間振盪した以外は実施例1同様にして(-)-(S)-2

-12-

NMR (CDCl₃)

3.30~3.45 (3H, m)
3.55~3.70 (2H, m)
7.80~8.00 (5H, m)

(α)_D+13.60° (C=1.00, CHCl₃)

実施例 6

アセト酢酸エチルの代わりに2-アセトキシ-1-フェニルエタノン0.5gを用い、10時間振盪した以外は実施例1同様にして(S)-(+)2-アセトキシ-1-フェニルエチルアルコール0.36g(72%)を得た。

b.p.: 140~150°C (3mmHg)

IR: 3450cm⁻¹, 1730cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

1.97 (3H, s)
3.40 (1H, br)
4.05~4.25 (2H, m)
4.75~4.95 (1H, m)

-13-

-600-

-14-

BEST AVAILABLE COPY

7. 30 (5H, +)

[α] D + 56.09° (C = 1.01, CHCl₃)

実施例 7

パン酵母（オリエンタル酵母社製生イースト）2.8 g を蒸留水 50 mL に懸濁しておき、その中にアセト酢酸エチル 0.375 g とエチルアルコール 0.43 mL の溶液を加え、30°C で 8 時間振盪した。更にアセト酢酸エチル 0.375 g とエチルアルコール 0.43 mL を加え 30°C で 8 時間振盪した。カライト 2.8 g を加え室温で 1 時間マグネチックスターラーで攪拌した後、吸引ろ過、ろ液を食塩で飽和した。ついでエーテル 25 mL で 3 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥。ろ過し、溶媒を減圧下で留去し、残留物を減圧蒸留して (S) - (+) - エチル 3-ハイドロキシブタノキシレート 0.5 g (67%) を得た。

生成物を分析した結果、実施例 1 と全く同一であることを確認した。

- 15 -

実施例 8

アセト酢酸エチルの代わりにエチル 2-オキシシクロベンタンカルボキシレートを用い、これを蒸留水 1 mL に対して 1.0 g ずつ 3 回に分けて合計 30 g を添加し、実施例 8 と同様にして計 7.2 時間反応することによって、エチル (+) - (1R, 2S) - 2-ハイドロキシシクロベンタンカルボキシレート 2.1 g (70%) を得た。

得られた生成物を分析した結果、実施例 9 のものと同一であることを確認した。

実施例 10

アセト酢酸エチルの代わりに 2-アセトキシ-1-フェニルエタノンを用い、これを蒸留水 1 mL に対して 1.0 g ずつ 3 回に分けて合計 30 g を添加し、実施例 8 と同様にして、計 7.2 時間反応することにより、(S) - (+) - 2-アセトキシ-1-フェニルエチルアルコール 2.1.5 g (72%) を得た。

特開平 2-312593(5)

実施例 8

パン酵母（オリエンタル酵母社製生イースト）1.2 g に蒸留水 1 mL を加え、マグネチックスターラーで緩やかに搅拌、さらに小型ポンプで空気を懸濁液中に送り込みながら (1.5 mL/mL) のアセト酢酸エチル 1.0 g とエチルアルコール 1.5 mL の溶液を加え 30°C で反応を行った。24 時間後同様にアセト酢酸エチル 1.0 g とエチルアルコール 1.5 mL の溶液を追加した後、24 時間反応を行った。さらにアセト酢酸エチル 1.0 g とエチルアルコール 1.5 mL の溶液を加え、次にセライト 1.2 g を加え室温で 1 時間マグネチックスターラーで攪拌した後、吸引ろ過、ろ液を食塩で飽和した。ついでエーテル 300 mL で 3 回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥。ろ過し、溶媒を減圧下で留去。残留物を減圧蒸留して (S) - (+) - エチル 3-ハイドロキシブタノキシレート 1.8 g (60%) を得た。

生成物を分析した結果、実施例 1 と全く同じであることを確認した。

- 16 -

生成物を分析した結果、実施例 6 と全く同じであることを確認した。

「光明の効果」

以上のように本発明によれば、ケトン類の不斉遷元反応のエネルギー源としてエチルアルコールを用いるために競争エネルギー源とする従来法における炭酸ガスの発生及び副生成物の生成を抑制し、収率濃度を高くすることができるため、大量合成・実用化に極めて有利である。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はグルコースをエネルギー源とした不斉遷元反応の状況を示すグラフ、第 2 図はエチルアルコールをエネルギー源とする不斉遷元反応の状況を示すグラフ、第 3 図は不斉遷元反応におけるエネルギー源としてのエチルアルコールを他のアルコールと対比して示すグラフである。

代理人弁理士 四元 勝一

- 17 -

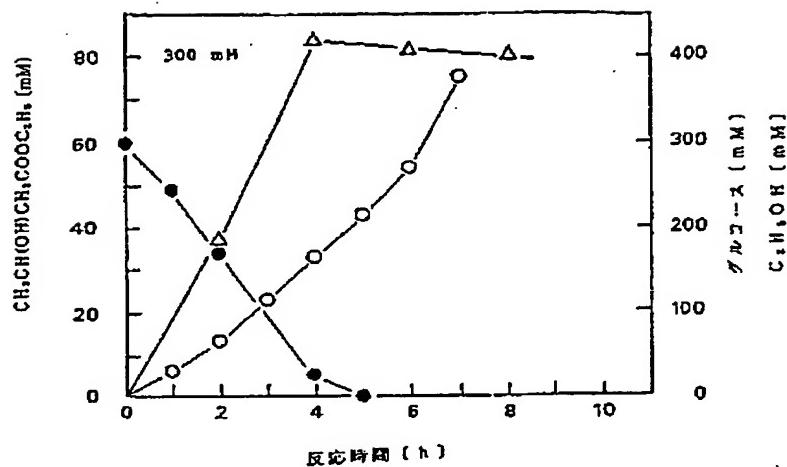
- 601 -

- 18 -

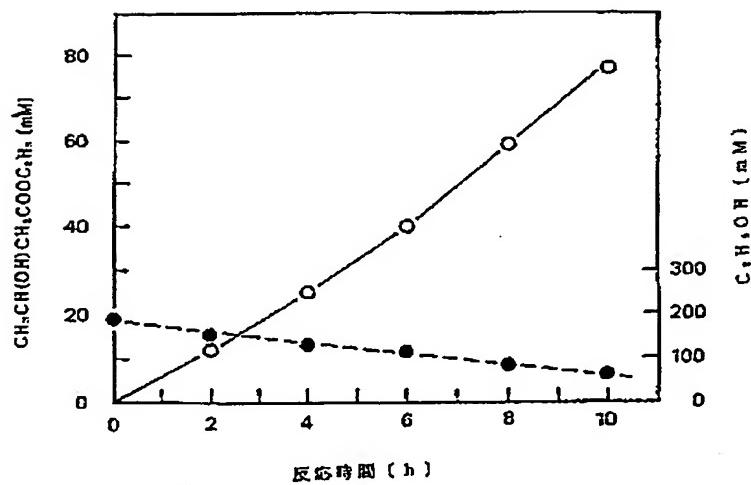
BEST AVAILABLE COPY

特開平 2-312593(6)

第 1 図



第 2 図



特開平 2-312593(?)

第3図

